

Laserterapia y marcadores bioquímicos en la aceleración del movimiento dental ortodóncico: revisión de la literatura

Laser therapy and biochemical markers in the acceleration of orthodontic dental movement: a review of the literature

Pilar LEÓN¹, Ángela DOMÍNGUEZ²

1. Residente de posgrado en ortodoncia de la Universidad del Valle (Cali, Colombia). 2. Odontóloga, especialista en ortodoncia, profesora de la Escuela de odontología de la Universidad del Valle (Cali, Colombia).

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es identificar los aspectos relevantes conocidos y controvertidos del papel de la aplicación de laserterapia y los marcadores bioquímicos en la aceleración del movimiento dental ortodóncico. Se hizo una revisión de la literatura referente al tema sobre marcadores bioquímicos en la aceleración del movimiento dental ortodóncico encontrando que este es posible gracias a las propiedades funcionales del hueso y a su capacidad de realizar depósito (mediado por osteoblastos) y resorción (mediado por osteoclastos). Para cada uno de estos procesos existen marcadores bioquímicos que pueden ser medidos en suero o en orina; como marcadores de formación ósea se tienen proteínas colágenas y no colágenas y la piridinolina y deoxipiridinolina como marcadores de resorción ósea entre otros. Se han publicado numerosos mecanismos para acelerar el movimiento dental en la literatura; quirúrgico como corticotomía, penetraciones intramedulares, piezocisión y cirugía primero; farmacológicos como prostaglandinas y vitamina D; y físicos

como estímulos pulsátiles y el láser terapéutico; que buscan en términos de velocidad, tratamientos de ortodoncia en menos tiempo. La laserterapia ha sido reportada como una alternativa segura y eficiente para acelerar el movimiento dental; sus efectos sobre las líneas celulares involucradas en el metabolismo óseo y el dolor han sido evaluados en estudios en animales y en humanos, mostrando buenos resultados para disminuir el tiempo total de tratamiento de ortodoncia y la sensación dolorosa posterior a la colocación de los arcos usados en las diferentes etapas del tratamiento. Se pudo concluir que en la actualidad no hay publicaciones de ensayos clínicos aleatoriamente controlados que evalúen la aplicación de estos marcadores bioquímicos en el proceso de aceleración del metabolismo óseo durante los tratamientos de ortodoncia con aplicación de láser de baja intensidad (GaAlAs), método aceptado como eficaz para aumentar la velocidad del movimiento dental y reducir el dolor post-activación de los arcos de ortodoncia.

Palabras clave: Movimiento dental, marcadores bioquímicos, Laser de baja intensidad.

SUMMARY

The purpose of this review is to identify known and controversial relevant aspects of the role of laser application and biochemi-

cal markers during accelerating orthodontic tooth movement. Biochemical markers that mediate acceleration of orthodontic tooth movement were identified in this review, and also was found that this acceleration of dental movement is possible due to the bone functional properties and its ability to deposition (mediated by osteoblasts) and bone resorption (mediated by osteoclasts). For each of these processes exist biochemical markers that can be measured in serum or urine. Bone formation markers are collagen and non-collagenous proteins while pyridinoline and deoxypyridinoline are resorption markers. There are numerous mechanisms to accelerate tooth movement described in the literature; surgical as corticotomy, insights intramedullary piezocision and surgery first, pharmacological as prostaglandins and D vitamin, and physical as pulsatile stimuli and laser therapy. The purpose of all of them is to accelerate the process and to have shorter orthodontic treatment. The laser therapy has been reported as a safe and effective alternative to accelerate tooth movement and their effects on cell populations involved in bone metabolism and pain have been evaluated in animal studies and in humans, showing good results to reduce the total orthodontic treatment time and having less pain sensation after placement of the arches used in the different stages of treatment. We concluded that nowadays there is no randomized controlled clinical

Recibido para publicación: Junio 12 de 2013.

Aceptado para publicación: Septiembre 30 de 2013.

Correspondencia:

A. Domínguez, Universidad del Valle
angela.dominguezc@gmail.com

trials published to evaluate the application of these biochemical markers in the process of acceleration of bone metabolism during orthodontic treatment with the application of low intensity laser (GaAlAs) considered as an effective tool to increase the speed of tooth movement and to reduce pain after activation of orthodontic arches.

Key words: Tooth movement, Biochemical markers, Low intensity laser.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad periodontal, reabsorciones radiculares, aparición de manchas blancas e incluso caries dental, son complicaciones que pueden aparecer como resultado de un tratamiento de ortodoncia prolongado (1). Es por esto que los agentes utilizados para potencializar la transformación de ciertas fuerzas mecánicas en respuestas biológicas (celulares) durante los tratamientos de ortodoncia, buscando acelerar los movimientos dentales, siguen siendo objeto de investigación.

Estudios en animales han reportado efectos positivos con la aplicación de ultrasonido (2), oxígeno hiperbárico (3), Paratohormona (4), Osteocalcina (5-6), Tiroxina (7-8), y transferencia génica de RANK-L (9-10). Numerosos ensayos clínicos han mostrado resultados prometedores en la aceleración del movimiento dental inducido a través de la administración (1-23) de dosis de Dihidroxicolecalciferol (11), prostaglandinas (12-14), uso de la vibración (15-16), utilización de estímulos piezoeléctricos (17) y eléctricos (18). Métodos más invasivos incluyen la corticotomía (19), piezocisión (20), distracción periodontal (21), penetraciones intramedulares (22) y la técnica de "surgery first" (23-25). Estas intervenciones se benefician del fenómeno de aceleración regional que se desencadena posterior al procedimiento quirúrgico permitiendo incrementar la velocidad de movimiento dental.

La aplicación del láser de baja intensidad es una alternativa no invasiva que ha mostrado

ser efectiva no solo para disminuir el tiempo total de los tratamientos de ortodoncia (26) sino para controlar la sensación de dolor después de la activación de los arcos de alambre empleados en las diferentes etapas (27-28), razón por la cual algunos pacientes rechazan el uso de brackets. El láser de baja intensidad de GaAlAs se considerada como una herramienta efectiva en acelerar el movimiento dental y controlar el dolor (29).

El objetivo de esta revisión de la literatura fue Identificar los aspectos relevantes conocidos y controvertidos del papel de la aplicación de láser y los marcadores bioquímicos en la aceleración del movimiento dental ortodóncico.

LASERTERAPIA EN LA ACELERACIÓN DEL MOVIMIENTO DENTAL

La terapia con láser de baja intensidad (LLLT) se define como el tratamiento con láser en el cual la energía externa aplicada es lo suficientemente baja como para ocasionar en los tejidos tratados efectos principalmente no térmicos y bioestimuladores (30).

Se han propuesto diferentes explicaciones acerca del incremento en la proliferación celular por el láser de baja intensidad. Entre ellas se ha identificado a la Citocromo C oxidasa como un fotoreceptor primario que al ser estimulado afecta positivamente la tasa de mitosis (31), la activación de tirosina quinasa como mecanismo de regulación del crecimiento celular (32), la fosforilación por encima de lo normal de la proteína quinasa mitógeno activada (33) y la proteína quinasa C (34), también se ha reportado incremento en la actividad de la acetilcolinesterasa (35-36) y una mejor preservación de los componentes proteicos de la pared celular (37).

Estudios in vivo e in vitro han demostrado que el láser incrementa los niveles del ATP celular (38) y activa enzimas específicas que aceleran la salud tisular, reparación, neo vascularización e incrementa la acti-

vidad fagocitaria de los leucocitos (39-42). Las propiedades anti-inflamatorias de la LLLT se basan en sus efectos en la reducción de prostaglandina E2, factor de necrosis tumoral- α , interleukina-1 β , ciclooxigenasa-2mRNA y niveles de activador de plasminógeno (43). Además la LLLT ha demostrado tener un efecto a nivel celular principalmente de aumento en la proliferación. Esto ha sido reportado para fibroblastos (44-47) y también aumento en la producción de factores de crecimiento: factor de crecimiento básico de fibroblastos, (β FGF), Factor de crecimiento similar a la Insulina-1 (IGF-1), y su receptor (IGFBP3) (48).

Investigaciones in vitro de la Universidad del Valle entre 2008 y 2009, evaluaron el efecto de la irradiación con LLLT en la proliferación celular de fibroblastos periodontales y gingivales, demostrando proliferación celular en ambas líneas celulares sin efectos citotóxicos debido a la irradiación sobre ellas (49).

Utilizando el mismo protocolo de irradiación sobre osteoblastos humanos normales, se encontró alta sensibilidad a la LLLT, dado por un aumento significativo en la proliferación celular del grupo irradiado comparado con los controles en tres medios de cultivo de nutrientes diferentes (alto-medio-bajo). Demostrando que la terapia con láser eleva la tasa de proliferación de osteoblastos mejorando la síntesis de hueso requerido para generar el movimiento ortodóncico (50-51) soportado además por otros estudios que muestran esa influencia positiva de la laserterapia en osteoblastos (52-55), y el aumento en el número de osteoblastos y osteoclastos que incrementan la velocidad del remodelado alveolar en estudios animales (56-58).

La diferenciación y activación de osteoclastos se da gracias al incremento en la expresión de RANK (receptor activador del factor nuclear κ B) y su consecuente interacción RANK-RANK-L (El ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B,) (59).

Aihara et al (60), reportaron que durante el movimiento dental ortodóncico, el sistema OPG/RANKL/RANK en tejidos periodontales es un determinante importante en la regulación del balance de reabsorción ósea alveolar. Así como la irradiación con láser de baja intensidad acelera la velocidad de movimiento ortodóncico, también es posible que afecte la expresión de RANKL y OPG en osteoblastos y células del ligamento periodontal, al igual que RANK durante el movimiento ortodóncico. Los autores después de irradiar precursores de osteoclastos de rata concluyeron que la irradiación con láser de baja energía por 1, 3, y 6 min/día estimula significativamente la formación de osteoclastos in Vitro. Además se detectó la expresión de RANK en células precursoras de osteoclastos en etapas tempranas en los grupos irradiados.

Integrando los estudios que demuestran la proliferación de osteoblastos con los que muestran aumento en la expresión de RANKL, se sugiere que la irradiación al incrementar el número de osteoblastos, con la consecuente expresión aumentada de RANKL, se promueve la interacción RANK-RANKL favoreciendo la osteoclastogénesis por mecanismos autorregulatorios.

Adicional a ésta interacción RANK-RANKL también se ha reportado que la irradiación con láser de baja intensidad favorece la expresión de MMP9 (metaloproteinasa de matriz), Cathepsina K y subunidades de integrina, esenciales para la osteoclastogénesis (61).

ESTUDIOS EN HUMANOS SOBRE APLICACIÓN DE LASER EN RELACIÓN A LA VELOCIDAD DEL MOVIMIENTO DENTARIO Y CONTROL DEL DOLOR

Las primeras investigaciones sobre el efecto de LLLT en la velocidad del movimiento dentario fueron realizadas por Cruz *et al* (62). Su muestra consistió en 11 pacientes los cuales se sometieron a una fuerza de 150 gramos bilateralmente sobre los caninos

maxilares y aleatoriamente uno de los dos caninos recibió cuatro dosis de láser mientras los otros eran controles no irradiados. Su protocolo de irradiación fue el siguiente: Longitud de onda 780 nm, potencia 20 mW, densidad de energía 5 J/cm². Dosis de energía total 8 J. Encontraron un 34% de aumento en velocidad de movimiento en el grupo irradiado comparado con los controles.

Por su parte Limpanichkul *et al* Usaron diferentes parámetros en la aplicación del láser: 860 nm, 100 mW, 25 J/cm² de densidad de energía y energía total de 18.4 J contiguo al diente experimental (mucosa vestibular, distal y palatina) cuatro veces en un mes, para una dosis total de 294,4 J. No hubo diferencias significativas entre experimentales y controles, los resultados obtenidos les permitieron concluir que la dosis empleada de densidad de energía de 5J/cm² fue baja como para tener un efecto acelerador del movimiento dental (63).

Youssef evaluó el efecto del láser de Ga-Al-As (Arseniuro de Galio y Aluminio), en la etapa de retracción de caninos utilizando el siguiente protocolo: 809nm, 100mW, por 40 segundos divididos entre el área cervical, media y apical de las superficies vestibular y palatina. La dosis total fue de 8J (2X40s a 100mW = Energía total) para los caninos del cuadrante 1 y 4. Los cuadrantes 2 y 3 fueron los controles. El láser se aplicó en los días 0-3-7 y 14. El resorte de retracción se activó el día 21 para los dos lados. Los resultados obtenidos mostraron un aumento significativo para los caninos del grupo experimental, comparados con los controles (64).

Se realizó un estudio longitudinal en el 2010 por Domínguez y Velásquez (26) en 45 pacientes que presentaban apiñamiento inicial hasta de 5mm y que no requerían extracciones. Con un grupo experimental irradiado en cada cita de control a 1mm de la mucosa vestibular y palatina, siguiendo el eje axial de la raíz de cada diente por 22 segundos en cada superficie. Y un grupo control no irradiado. Los parámetros de

irradiación fueron: 830nm, 100 mW, la densidad de energía 80J/cm², siendo la punta activa del láser 0,028cm², la energía total fue de 2,2 J. Con dicho protocolo se encontró una reducción del tiempo total del tratamiento en un 30% para el grupo experimental.

Sousa et al estudiaron el efecto de LLLT en la velocidad de movimiento ortodóncico de 26 caninos sometidos a retracción inicial con resorte de NiTi(150gr). 13 fueron irradiados con los parámetros de 780 nm, 20mW, 10 seg y con energía total de 5 J/cm² y los otros 13 fueron control, durante 4 meses. Se concluyó que el láser de diodo utilizado con el protocolo antes descrito, aumenta la velocidad de movimiento dental ortodóncico, lo que reduciría el tiempo total del tratamiento de ortodoncia (65).

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE METABOLISMO ÓSEO

El remodelado óseo es el resultado de dos procesos simultáneos: 1) la neo-formación de hueso, mediado por osteoblastos y 2) la pérdida (resorción) de hueso realizado por los osteoclastos (66-67). Este proceso se encuentra regulado por factores mecánicos, hormonales (PTH, vitamina D, hormonas tiroideas, estrógenos y hormona de crecimiento entre otras), factores de crecimiento (IGF-I) y citoquinas (IL-1 y IL-6). La cantidad de masa ósea depende del equilibrio entre estos dos procesos, es decir del ritmo del recambio óseo que experimente el tejido. Este proceso de recambio óseo se correlaciona entonces con la presencia de ciertos marcadores bioquímicos (de aposición y reabsorción) medidos en suero y en la orina que resultan de la actividad en el hueso a través de todo el esqueleto.

Dentro de los marcadores de formación ósea encontramos: la fosfatasa alcalina, osteocalcina y los péptidos de procolágeno (66). Por su parte para la resorción ósea encontramos como marcadores de esta, la fosfatasa ácida resistente al tartrato, el calcio – creatinina en orina, la hidroxiprolina los enlaces telopeptidos de colágeno y el

considerado como el mejor marcador los Pirylinks (piridinolina y deoxipiridinolina).

Por otro lado, es posible medir esa disminución en la calidad de hueso y de masa ósea en radiografías, pero las imágenes radiográficas proporcionan un cuadro estático de un sitio específico del esqueleto (67). Además la radiografía simple, a pesar de ser un método económico, es poco exacto debido a que está sometido a variaciones físicas, tales como: la cantidad de energía aplicada y la distancia de la placa al tubo de rayos x. Por otro lado a la hora de su análisis existen variaciones entre cada uno de los observadores, que obedecen a interpretaciones subjetivas basadas en la experiencia y el entrenamiento individual (68).

Los marcadores bioquímicos en orina es un examen rutinario para la evaluación de ritmo del recambio óseo, monitoreo de adherencia y respuesta a tratamiento e identificación de mujeres en riesgo alto de osteoporosis, así como para realizar diagnósticos diferenciales entre enfermedades del metabolismo óseo (69). Para la cual la medición de piridinolinas en orina es una de las aplicaciones bioquímicas más promisorias dentro de esta línea.

Las piridinolinas son dos compuestos: piridinolina y deoxipiridinolina que proceden de la degradación del colágeno tipo I, constitutivo del hueso y la dentina. Estos aminoácidos forman enlaces cruzados en las porciones terminales de las tres cadenas helicoidales del colágeno. En consecuencia estas al no metabolizarse ni ser absorbidos por los diferentes tejidos se degradan y son excretadas a través del sistema urinario. Las mediciones de Pirylinks son pruebas de bajo costo y buena disponibilidad en Colombia. Otro hecho importante es que no se ve afectada ni por la edad ni por la dieta, a no ser que el paciente consuma cantidades exageradas de colágeno.

Hace algún tiempo solo se podían medir Pirylinks a través de cromatografía líquida, dicho procedimiento es costoso y complicado, pero en la actualidad contamos dos

métodos disponibles: el método inmunoinzimático (Metra Biosystems) y el método automatizado (Chiron Diagnostics). Estos son métodos sensibles que miden picomoles excretados en sus niveles por lo que permiten detectar cambios en los niveles de piridinolina excretados en orina tan pequeños como los que pueden ocurrir por la inserción de un implante o por cambios periodontales (68).

CONCLUSIONES

El láser terapéutico de baja intensidad (GaAlAs) puede ser considerado como una herramienta eficaz en el tratamiento de ortodoncia, aumentando de manera importante la velocidad del movimiento dental y reduciendo el dolor postactivación de los arcos de ortodoncia.

Los marcadores bioquímicos son útiles para medir el metabolismo óseo, destacamos la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y los péptidos de pro colágeno como marcadores de aposición de hueso y la fosfatasa ácida resistente al tartrato, Calcio – Creatinina en orina, hidroxiprolina, enlaces telopeptidos de colágeno, y los Pirylinks como marcadores de resorción ósea.

Se pudo concluir que en la actualidad no hay publicaciones de ensayos clínicos aleatoriamente controlados que evalúen la aplicación de estos marcadores bioquímicos en el proceso de aceleración del metabolismo óseo durante los tratamientos de ortodoncia con aplicación de láser de baja intensidad (GaAlAs), método aceptado como eficaz para aumentar la velocidad del movimiento dental y reducir el dolor postactivación de los arcos de ortodoncia.

REFERENCIAS

1. Ghizlane G, Kocadereli I, Tasar F, Kilinc K, El S, Sarkarati B. Effect of low-level laser therapy (LLLT) on orthodontic tooth movement. *Lasers Med Sci* 2013; 28(1):41-7.
2. Scougall-Vilchis RJ, Takeuchi T, Yamamoto S, Yamamoto K. Efectos de

- la irradiación con ultrasonido de baja intensidad en el movimiento ortodóncico de intrusión. *Rev Esp Ortod*. 2009;39:85-9
3. Gokce S, Bengi AO, Akin E, Karacay S, Sagdic D, Kurkcü M, Gokce HS.. Effects of Hyperbaric Oxygen during Experimental Tooth Movement. *Angle Orthodontist*. 2008; 78(2): 304-308
4. Soma S, Matsumoto S, Higuchi Y, Takano-Yamamoto T, Yamashita K, Kurisu K, Iwamoto M. Local and chronic application of PTH accelerates tooth movement in rats. *J Dent Res*. 2000; 79(9):1717-24.
5. Hashimoto F, Kobayashi Y, Matakı S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Effects of local administration of Osteocalcin on experimental tooth movement. *Angle Orthod* 1998; 68(3):259-66.
6. Hashimoto F, Kobayashi Y, Matakı S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod* 2001; 23 (5):535-45.
7. Shirazi M, Dehpour AR, Jafari F. The effect of thyroid hormone on orthodontic tooth movement in rats. *J Clin Pediatr Dent* 1999; 23 (3):259-64.
8. Verna C, Dalstra M, Melsen B. The rate and the type of orthodontic tooth movement is influenced by bone turnover in a rat model. *Eur J Orthod* 2000; 22 (4):343-52.
9. Iglesias Linares A, Moreno Fernandez AM, Yañes Vico R, Mendoza Mendoza A, Gonzalez Moles M, Solano Reina E. The use of gene therapy vs corticotomy surgery in accelerating tooth movement. *Orthod Craniofac Res* 2011; 14 (3):138-48
10. Kanzaki H, Chiba M, Arai K, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local RANKL gene transfer to the periodontal tissue accelerates orthodontic tooth movement. *Gene Therapy* 2006; 13 (8):678-85
11. Blanco JF, Diaz R, Gross H, Rodríguez N, Hernandez LR. Efecto de la administración sistémica del 1,25 Dihidroxicolecalciferol sobre la velocidad del movimiento ortodóncico en humanos. *Estudio Clínico. Revista Odontos* 2001; 8:13-21.
12. Yamasaki K, Shibata Y et al. Clinical

- application of prostaglandin E1 (PGE1) upon orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* 1984; 85(6):508-18.
13. Spielmann T, Wieslander L, Hefti AF. Acceleration of orthodontically induced tooth movement through the local application of prostaglandin (PGE1). *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 1989; 99 (2):162-5.
 14. Patil AK, Keluskar KM, Gaitonde SD. The Clinical application of prostaglandin E1 on orthodontic tooth movement. *J ind orthod Soc* 2005; 38:91-8.
 15. Kau CH, Nguyen JT, English JD. A novel device in orthodontics. *Aesthetic dentistry today* 2009; 3(6): 42-3.
 16. Kau CH, Nguyen JT, English JD. The clinical evaluation of a novel cyclical force generating device in orthodontics. *Orthodontic Practice US* 2010; 1(1): 10-15
 17. E. Shapiro; F.W. Roeber; L.S. Klempner. Orthodontic movement using pulsating force-induced piezoelectricity. *Am J Orthod*. 1979; 76 (1) :59-66.
 18. Kim DH, Park YG, Kang SG. The effects of electrical current from a micro-electrical device on tooth movement. *Korean J Orthod* 2008; 38 (5):337-46.
 19. Wilcko, M.T., Wilko, W.M., Bissada, N.F. An evidence-based analysis of periodontally accelerated orthodontic and osteogenic techniques: a synthesis of scientific perspective. *Seminars Orthod* 2008; 14(4):305-16.
 20. Dibart S, Surmenian J, Sebaoun JD, Montesani L. Rapid treatment of Class II malocclusion with piezocision: two case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2010; 30(5):487-93.
 21. Pankaj J. Akhare, Akshay M. Daga, Shilpa Pharande. Rapid Canine Retraction and Orthodontic Treatment with Dentoalveolar Distraction Osteogenesis. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2011; 5(7): 1473-1477.
 22. Teixeira CC, Khoo E, Tran J, Chartres I, Liu Y, Thant LM, Khabensky I, Gart LP. Cytokine Expression and Accelerated Tooth Movement *J Dent Res* 2010; 89(10):1135-1141.
 23. Nagasaka H, Sugawara J, Kawamura H, Nanda R. "Surgery first" skeletal Class III correction using the Skeletal Anchorage System. *J Clin Orthod*. 2009; 43(2):97-105.
 24. Villegas C, Uribe F, Sugawara J, Nanda R. Expedited correction of significant dentofacial asymmetry using a "surgery first" approach. *J Clin Orthod*. 2010 ; 44(2):97-103
 25. Villegas C, Janakiraman N, Uribe F, Nanda R. Rotation of the maxillomandibular complex to enhance esthetics using a "surgery first" approach. *J Clin Orthod* 2012 ;46(2):85-91.
 26. Dominguez A., Velasquez S. Acceleration effect of orthodontic movement by application of low-intensity laser. *J Oral .Laser Applications*. 2010; 10: 99-105.
 27. Domínguez A, Velásquez SA. Effect of low-level laser therapy on pain following activation of orthodontic final archwires: a randomized controlled clinical trial. *Photomed Laser Surg*. 2013 ;31(1):36-40
 28. Lim H, Lew K, Tay D. A clinical investigation of the efficacy of low level laser therapy in reducing orthodontic post adjustment pain. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* 1995; 108(6):614-22.
 29. Youssef M, Ashkar S, Hamade E, Gutknecht N, Lampert F, Mir M. The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study. *Lasers Med Sci* 2008; 23(1):27-33
 30. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng* 2012; 40(2):516-33.
 31. Sroka R, Schaffer M, Fuchs C, Pongratz T, Schrader-Reichard U, Busch M, Schaffer PM, Dühmke E, Baumgartner R. Effects on the mitosis of normal and tumor cells induced by light treatment of different wavelengths. *Lasers Surg Med* 1999; 25(3):263-71.
 32. Zhang J, Xing D, Gao X. Low-power laser irradiation activates Src tyrosine kinase through reactive oxygen species-mediated signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2008; 217(2):518-28.
 33. Miyata H, Genma T, Ohshima M, Yamaguchi Y, Hayashi M, Takeichi O, Ogiso B, Otsuka K. Mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated protein kinase activation of cultured human dental pulp cells by low-power gallium-aluminium-arsenic laser irradiation. *Int Endod J* 2006; 39(3):238-44.
 34. Gao X, Chen T, Xing D, Wang F, Pei Y, Wei X. Single cell analysis of PKC activation during proliferation and apoptosis induced by laser irradiation. *J. Cell. Physiol* 2006; 206(2):441-8.
 35. Kujawa J, Zavodnik L, Zavodnik I, Buko V, Lapshyna A, Bryszewska M. Effect of low-intensity (3.75-25 J/cm²) nearinfrared (810 nm) laser radiation on red blood cell ATPase activities and membrane structure. *J Clin Laser Med Surg* 2004; 22(2):111-7.
 36. Kujawa J, Zavodnik L, Zavodnik I, Bryszewska M. Low intensity near-infrared laser radiation-induced changes of acetylcholinesterase activity of human erythrocytes. *J Clin Laser MedSurg*. 2003; 21(6):351-5.
 37. Kujawa J, Zavodnik IB, Lapshina A, Labieniec M, Bryszewska M. Cell survival, DNA, and protein damage in B14 cells under low-intensity near-infrared (810 nm) laser irradiation. *Photomed Laser Surg* 2004; 22(6):504-8.
 38. Lirani-Galvão, A. P., V. Jorgetti, and O. L. Silva. Comparative study of low-level laser therapy and low-intensity pulsed ultrasound effect on bone in rats. *Photomed Laser Surg* 2006. 24(6):735-40.
 39. Coluzzi, D. J. An overview of laser wavelengths used in Dentistry. *Dent Clin North Am*. 2000; 44(4):753-65.
 40. Demir H, Yaray S, Kirnap M, Yaray K. Comparison of the effects of laser and ultrasound treatments on experimental wound healing in rats. *J Rehabil Res Dev* 2004. 41(5):721-8.
 41. Kawasaki K, Shimizu N. Effect of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Laser SurgMed* 2000. 26(3):282-91.
 42. Ueda Y, Shimizu N. Effects of pulse frequency of low-level laser therapy (LLLT) on bone nodule formation in rat calvarial cells. *J Clin Laser MedSurg* 2003; 21(5):271-7.

43. de Paula Eduardo C, de Freitas PM, Esteves-Oliveira M, Aranha AC, Ramalho KM, Simões A, Bello-Silva MS, Tunér J. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. *Lasers Med Sci* .2010; 25(6):781-92.
44. Almeida Lopes L, Rigau J, Zángaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med* 2001;29(2):179-84
45. Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med* 2002; 31(4):263-7.
46. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol* 2003; 30(4):353-8.
47. Choi EJ, Yim JY, Koo KT, Seol YJ, Lee YM, Ku Y, Rhyu IC, Chung CP, Kim TI. Biological effects of a semiconductor diode laser on human periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Implant Sci* 2010; 40(3):105-10.
48. Saygun I, Karacay S, Serdar M, Ural AU. Effects of laser irradiation on the release of basic fibroblast growth factor (bFGF), insulin like growth factor-1 (IGF-1), and receptor of IGF-1 (IGFBP3) from gingival fibroblasts. *Lasers Med Sci* 2008; 23(2):211-5.
49. Dominguez A, Clarkson A, Lopez R. An in vitro study of the reaction of periodontal and gingival fibroblasts to low-level laser irradiation: A pilot study. *J Oral Laser Applications* 2008; 8:235-244.
50. Dominguez A, Castro P, Morales M. An In Vitro Study of the Reaction of Human Osteoblasts to Low-level Laser Irradiation. *Journal of Oral Laser Applications* 2009; 9(1):21-8
51. Dominguez A, Morales M, Zúñiga P. Cellular Effects related to the clinical uses of laser in orthodontics. *Journal of Oral Laser Applications* 2009; 9:199-203.
52. Coombe A.R, Darendeliler N. The effects of low level laser irradiation on osteoblastic cells. *Clin Orthod Res* 2001; 4(1):3-14.
53. Fujihara NA, Hiraki KR, Marques MM. Irradiation at 780nm increases proliferation rate of osteoblasts independently of dexamethasone presence. *Lasers Surg Med* 2006; 38(4):332-336
54. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone* 1998; 22(4):347-54.
55. Masoud S, Abbasnia E, Fathi M, Sahraei S. The effects of low-level laser irradiation on differentiation and proliferation of human bone marrow mesenchymal stem cells into neurons and osteoblasts—an in vitro study. *Lasers Med Sci* 2012;27(2):423-30.
56. Saito S, Shimizu N. Stimulatory effects of low-power laser irradiation on bone regeneration in midpalatal suture during expansion in the rat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111 (5):525-32.
57. Kawasaki K, Shimizu N. Effects of low-energy laser irradiation on bone remodeling during experimental tooth movement in rats. *Lasers Surg Med* 2000; 26(3):282-91.
58. Habib FA, Gama SK, Ramalho LM, Cangussú MC, Santos Neto FP, Lacerda JA, Araújo TM, Pinheiro AL. Laser-induced alveolar bone changes during orthodontic movement: a histological study on rodents. *Photomed Laser Surg* 2010; 28(6):823-30.
59. Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res* 2008; 11(3):143-55.
60. Aihara N, Yamaguchi M, Kasai K. Low-energy irradiation stimulates formation of osteoclast-like cells via RANK expression in Vitro. *Lasers Med Sci* 2006; 21(1): 24-33.
61. Yamaguchi M, Hayashi M, Fujita S, Yoshida T, Utsunomiya T, Yamamoto H, et al. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha (v) beta (3) integrin in rats. *The European Journal of Orthodontics. Eur J Orthod* 2010;32(2):131-9.
62. Cruz D, Kohara E, Ribeiro M, Wetter N. Effects of low-intensity laser therapy on the orthodontic movement velocity of human teeth: a preliminary study. *Lasers in surgery and medicine* 2004; 35(2):117-20.
63. Limpanichkul W, Godfrey K, Srisuk N, Rattanayatikul C. Effects of low-level laser therapy on the rate of orthodontic tooth movement. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2006; 9(1):38-43.
64. Youssef M, Ashkar S, Hamade E, Gutknecht N, Lampert F, Mir M. The effect of low-level laser therapy during orthodontic movement: a preliminary study. *Lasers Med Sci* 2008; 23(1):27-33
65. Dominguez A., Velasquez S. (2010) Acceleration effect of orthodontic movement by application of low-intensity laser. *J Oral Laser Applications* 2010; (10): 99-105.
66. Franco L, Ortiz M. Biochemical markers of bone metabolism. *Rev. Estomat* 2010; 18 (1): 30-4
67. Molina FC. Marcadores Bioquímicos de Remodelado Óseo. *Rev Metab Oseo Min* 2003; 1(3):91-98.
68. Cruz M. Evaluación de la densidad ósea mandibular por medio de la radiografía digital. La densitometría bioquímica correlacionada en pacientes de ortodoncia. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia*. 1997;69-74.
69. Guzmán J, Flores R, Rivera R, Suárez E. Osteoporosis. Problema clínico de la actualidad. *Anales Medicos* 2008; 53(2):87-99.

Citar este artículo de la siguiente forma de acuerdo a las Normas Vancouver:

León P, Domínguez A. Laserterapia y marcadores bioquímicos en la aceleración del movimiento dental ortodóncico: revisión de la literatura. *Revista estomatol. salud*. 2013; 21(2):26-31.